

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТеваКоксиб 200 mg твърди капсули  
TevaCoxib 200 mg capsules, hard

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20120417
Решение №	32761 / 14.03.2016
Добавление №	/

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 200 mg целекоксиб (celexcoxib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Бели, непрозрачни, твърди капсули (размер 2) с жълт надпис "200" на капачето, пълни с бял до почти бял прах.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Симптоматична терапия в лечението на остеоартрит (ОА), ревматоиден артрит (РА) и анкилозиращ спондилит (АС).

Решението за предписване на селективен циклооксигеназа-2 (COX-2) инхибитор трябва да се вземе след оценка на общия риск за всеки отделен пациент (вж. точки 4.3, 4.4).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Трябва да се използва възможно най-кратката продължителност на лечение и най-ниската ефективна дневна доза, тъй като сърдечно-съдовите рискове от целекоксиб може да се увеличат с дозата и продължителността на приложение. Нуждата на пациента от облекчение на симптомите и отговорът на терапията трябва да се преоценяват периодично, особено при пациенти с остеоартрит (вж. точки 4.3, 4.4, 4.8 и 5.1).

#### *Остеоартрит*

Обичайната препоръчителна дневна доза е 200 mg приети веднъж дневно или в две отделни дози. При някои пациенти с недостатъчно облекчение на симптомите, увеличена доза до 200 mg два пъти дневно може да повиши ефикасността. При отсъствие на терапевтичен ефект след две седмици, трябва да се обмислят други терапевтични възможности.

#### *Ревматоиден артрит*

Началната препоръчителна дневна доза е 200 mg приети в две отделни дози. Дозата може при необходимост впоследствие да се увеличи до 200 mg два пъти дневно. При липса на повишена терапевтична полза след две седмици, трябва да се обмислят други терапевтични възможности.

#### *Анкилозиращ спондилит*

Препоръчителната дневна доза е 200 mg приети веднъж дневно или в две отделни дози. При някои пациенти с недостатъчно облекчение на симптомите, увеличаване на дозата до 400 mg веднъж дневно или в две дози може да повиши ефикасността. При липса на повишена терапевтична полза след две седмици, трябва да се обмислят други терапевтични възможности.



Максималната препоръчителна дневна доза за всички показания е 400 mg.

### Специални популации

#### *Старческа възраст (> 65 години)*

Както и при по-млади възрастни, трябва да се започне с начална доза от 200 mg дневно. След това при необходимост дозата може да се увеличи до 200 mg два пъти дневно. При пациенти в старческа възраст с телесно тегло под 50 kg е необходима предпазливост (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

При пациенти с доказано умерено тежко чернодробно увреждане със серумен албумин от 25-35 g/l, лечението трябва да започне с половината от препоръчаната дневна доза. Опитът при такива пациенти е ограничен до пациенти с чернодробна цироза (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

#### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Опитът с целекоксиб при пациенти с леко или умерено тежко бъбречно увреждане е ограничен; поради това такива пациенти трябва да бъдат лекувани с повишено внимание (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

#### *CYP2C9 слаби метаболитатори*

При пациенти, за които въз основа на генотипиране или предшестваща анамнеза/опит с други субстрати на CYP2C9 е известно или се подозира, че са CYP2C9 слаби метаболитатори, целекоксиб трябва да се прилага предпазливо, поради риск от дозозависимо повишение на нежеланите реакции. Да се обмисли намаляване на дозата до половината от най-ниската препоръчителна доза (вж. точка 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Целекоксиб не е показан за употреба при деца.

### Начин на приложение

Перорални приложение

Целекоксиб може да се приема със или без храна.

**За пациенти, които имат затруднение да поглъщат капсулите, съдържимото на капсулата може да се добави към ябълково пюре, овесена каша, кисело мляко или пюре от банан. За да стане това, цялото съдържимо на капсулата трябва внимателно да се изсипе върху една супена лъжица хладко или със стайна температура ябълково пюре, овесена каша, кисело мляко или пюре от банан и да се погълне незабавно с една чаша вода.**

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към сулфонамиди.
- Активна пептична язва или кървене от стомашно-чревния тракт.
- Пациенти с астма, остър ринит, назални полипи, ангионевротичен оток, уртикария или други реакции от алергичен тип, появили се след прием на ацетилсалицилова киселина или други НСПВС, включително COX-2 инхибитори.
- По време на бременност и при жени с детороден потенциал, освен ако не използват ефективен метод за контрацепция (вж. точки 4.6 и 5.3). Установено е че целекоксиб е бил причина за малформации в две проучвания със животни (вж. точки 4.6 и 5.3). Потенциалният риск при хора по време на бременност е неизвестен, но не може да бъде изключен.
- Кърмене (вж. точки 4.6 и 5.3).



- Тежко нарушение на чернодробната функция (серумен албумин < 25 g/l или резултат по Child-Pugh  $\geq$  10).
- Пациенти с креатининов клирънс <30 ml/min.
- Възпалителни заболявания на червата.
- Застойна сърдечна недостатъчност (NYHA II-IV).
- Диагностицирана исхемична болест на сърцето, заболяване на периферните артерии и/или мозъчно-съдова болест.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Стомашно-чревни (СЧ) ефекти

При пациенти на лечение с целекоксиб са се появили усложнения от страна на горните и долните отдели на стомашно-чревния тракт [перфорации, язви или кръвоизливи], някои от които са били причина за фатален изход. При лечение на пациенти с висок риск от развитие на стомашно-чревни усложнения от НСПВС, пациенти в старческа възраст, пациенти използващи други НСПВС или ацетилсалицилова киселина едновременно, глюкокортикоиди, пациенти, консумиращи алкохол или пациенти с предшестваща анамнеза за стомашно-чревно заболяване като язва или кръвоизлив от стомашно-чревния тракт се препоръчва предпазливост.

Когато целекоксиб се приема заедно с ацетилсалицилова киселина (дори и в ниски дози), допълнително се повишава риска за целекоксиб от стомашно-чревни нежелани реакции (стомашно-чревни улцерации или други усложнения от страна на стомашно-чревния тракт). В дългосрочни клинични проучвания не е доказана съществена разлика в безопасността по отношение на стомашно-чревния тракт между селективните COX-2 инхибитори + ацетилсалицилова киселина спрямо НСПВС + ацетилсалицилова киселина (вж. точка 5.1).

##### Едновременно приложение на НСПВС

Съпътстващата употреба на целекоксиб и НСПВС, различни от ацетилсалицилова киселина трябва да се избягва.

##### Сърдечно-съдови ефекти

В едно дългосрочно плацебо контролирано клинично проучване при пациенти със спорадични аденоматозни полипи на лечение с целекоксиб в дози от 200 mg два пъти дневно и 400 mg два пъти дневно е било установено повишение на броя на сериозните сърдечно-съдови нежелани реакции, предимно инфаркт на миокарда в сравнение с плацебо (вж. точка 5.1).

Тъй като сърдечно-съдовият риск с целекоксиб може да се повишава с дозата и продължителността на експозицията, трябва да се използва възможно най-кратката продължителност на лечение и най-ниската ефективна дневна доза. Трябва периодично да се извършва преценка на нуждата на пациентите от облекчаване на симптомите и отговорът им на терапията, особено при пациенти с остеоартрит (вж. точки 4.2, 4.3, 4.8 и 5.1).

Пациенти със значителни рискови фактори за сърдечно-съдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене) трябва да бъдат лекувани с целекоксиб само след внимателно обмисляне (вж. точка 5.1). COX-2 селективните инхибитори не са заместители на ацетилсалициловата киселина за профилактика на сърдечно-съдови тромбоемболични заболявания, тъй като те не притежават антитромбоцитни ефекти. Поради това антитромбоцитната терапия не трябва да се прекратява (вж. точка 5.1).

##### Задръжка на течности и оток

Както и при останалите лекарствени продукти, за които е известно, че инхибират синтеза на простагландини, при пациенти на лечение с целекоксиб е наблюдавано задръжане на течности и отоци. Поради това целекоксиб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция или хипертония, както и при пациенти с предшестващ оток с каквато и да е етиология, тъй като инхибирането на



простагландините може да доведе до влошаване на бъбречната функция и задържане на течности. Освен това се препоръчва повишено внимание и при пациенти, които са на диуретично лечение или с друг риск за поява на хиповолемия.

#### Хипертония

Както при всички НСПВС, целекоксиб може да доведе до поява на хипертония или влошаване на съществуваща хипертония, като и в двата случая това може да допринесе за повишаване честотата на сърдечно-съдовите нежелани събития. Затова при започване на терапия с целекоксиб и по време на лечението е необходимо внимателно мониториране на артериалното налягане.

#### Чернодробни и бъбречни ефекти

Компрометирани бъбречна или чернодробна функция и особено нарушена сърдечна функция са по-вероятно срещани при пациенти в старческа възраст. Поради това при такива пациенти е необходимо подходящо медицинско наблюдение.

НСПВС включително целекоксиб може да са причина за бъбречна токсичност. Клиничните проучвания с целекоксиб са установили бъбречни ефекти сходни с тези наблюдавани при сравними НСПВС. Пациентите с по-висок риск за прояви на бъбречна токсичност са тези с увредена бъбречна функция, сърдечна недостатъчност, чернодробна дисфункция, тези, приемащи диуретици, АСЕ-инхибитори, ангиотензин-II-рецепторни антагонисти пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.5). Такива пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани и контролирани, докато са на лечение с целекоксиб.

При употреба на целекоксиб са докладвани някои случаи на тежки чернодробни реакции, включително фулминантен хепатит (понякога с фатален изход), чернодробна некроза и чернодробна недостатъчност (понякога с фатален изход или изискваща чернодробна трансплантация). Сред случаите, които съобщават време на появата, повечето от тежките нежелани чернодробни събития са се развили в рамките на един месец след започване на лечението с целекоксиб (вж. точка 4.8).

Ако по време на лечението при пациенти се установи влошаване на някоя от органните функции описани по-горе, е необходимо спиране на терапията с целекоксиб и предприемане на подходящи мерки.

#### CYP2D6 инхибитори

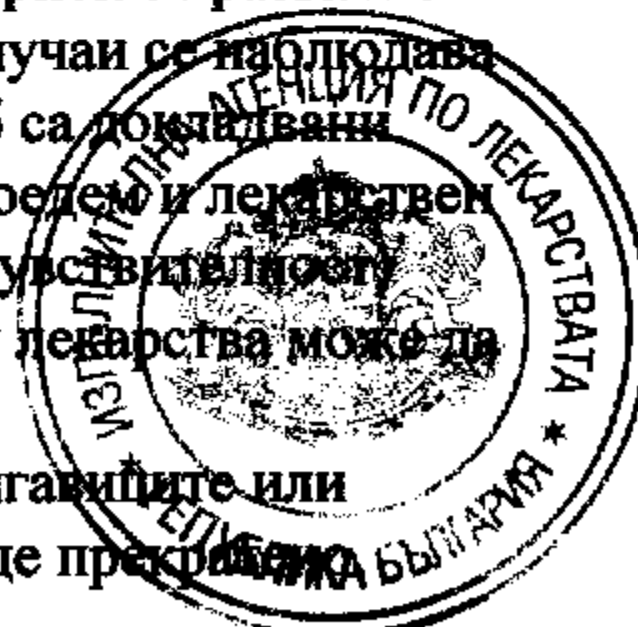
Целекоксиб инхибира CYP2D6. Въпреки че не е мощен инхибитор на този ензим, при отделните пациенти трябва да се обмисли намаляване на дозата за някои от лекарствата, които се метаболизират от CYP2D6 (вж. точка 4.5).

#### CYP2C9 слаби метаболитатори

Пациенти, за които е известно че са CYP2D6 слаби метаболитатори, трябва да бъдат лекувани с внимание (вж. точка 5.2).

#### Кожни реакции и системни реакции на свръхчувствителност

В много рядко при употребата на целекоксиб е съобщавано за тежки кожни реакции, някои от които фатални, като ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (вж. точка 4.8). Пациентите вероятно са с най-висок риск от развитие на тези реакции в началото на терапията: появата на реакцията в повечето случаи се наблюдава през първия месец от лечението. При пациенти, които получават целекоксиб са докладвани сериозни реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия, ангиоедем и лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) или синдром на свръхчувствителност) (вж. точка 4.8). Пациенти с анамнеза за алергия към сулфонамиди или други лекарства може да са с по-висок риск за развитие на сериозни кожни реакции или реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.3). При поява на кожен обрив, лезии по лигавиците или други прояви на свръхчувствителност, лечението с целекоксиб трябва да бъде прекъснато.



## Общи

Целекоксиб може да маскира високата температура и проявите на възпаление.

### Приложение с орални антикоагуланти

При пациенти на съпътстваща терапия с варфарин са съобщавани прояви на сериозно кървене, някои от тях фатални. Съобщавани са повишено протромбиново време (INR) при едновременно приложение. Ето защо, то трябва да се проследява внимателно при пациенти, получаващи варфарин/кумаринов тип орални антикоагуланти, особено, когато е започнато лечение с целекоксиб или е променена дозата на целекоксиб (вж. точка 4.5).

Едновременната употреба на антикоагуланти с НСПВС може да увеличи риска от кървене.

При комбинацията на целекоксиб с варфарин или други орални антикоагуланти, включително иновативни антикоагуланти (напр. апиксабан, дабигатран и ривароксабан) е необходима предпазливост.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Фармакодинамични взаимодействия

#### Антикоагуланти

При пациенти, които приемат варфарин или други перорални антикоагуланти е необходимо проследяване на антикоагулантната активност през първите дни след започване или при промяна на дозата на целекоксиб, тъй като тези пациенти са с повишен риск от кръвоизливи. Поради това пациентите, които приемат перорални антикоагуланти трябва да бъдат внимателно мониторираны по отношение на протромбиновото време (INR), особено през първите няколко дни след започване или промяна на дозата на целекоксиб (вж. точка 4.4). Съобщава се за хеморагични инциденти свързани с удължаване на протромбиновото време, предимно при пациенти в старческа възраст на лечение с целекоксиб едновременно с варфарин, някои от които фатални.

#### Антихипертензивни

НСПВС може да намалят ефекта на антихипертензивни лекарствени продукти като ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, диуретици и бета-блокери. Както и при НСПВС, рискът от остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е необратима, може да бъде повишен при някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (напр. дехидратирани, пациенти на диуретици или пациенти в старческа възраст) като тези на терапия с ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонистите и/или диуретици в комбинация с НСПВС, включително целекоксиб (вж. точка 4.4). Затова комбинацията трябва да се прилага с внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да се обмисли мониториране на бъбречната функция след започване на съпътстваща терапия и периодично след това.

В едно 28-дневно клинично проучване при пациенти с лизиноприл-контролирана хипертония стадий I и II, приложението на целекоксиб 200 mg два пъти дневно е довело до клинично незначимо повишение на средно дневното систолично и диастолично артериално налягане, определени въз основа на 24-часово амбулаторно мониториране на артериалното налягане спрямо плацебо. 48% от пациентите на лечение с целекоксиб 200 mg два пъти дневно при последната клинична визита са били определени като неотговарящи на лизиноприл (дефинирано като случайно определено диастолично кръвно налягане >90 mmHg или повишено с >10% в сравнение с изходните стойности) спрямо 27% от пациентите на лечение с плацебо; тези различия са били статистически значими.

#### Циклоспорин и Такролимус

Едновременното приложение на НСПВС и циклоспорин или такролимус може да повишават нефротоксичните ефекти на циклоспорин или респективно такролимус. При комбинация на



целекоксиб с който и да е от тези лекарства е необходимо мониториране на бъбречната функция.

#### Ацетилсалицилова киселина

Целекоксиб може да се използва с ниски дози ацетилсалицилова киселина, но не може да замести ацетилсалициловата киселина с цел сърдечносъдова профилактика. Както и останалите НСПВС, в публикуваните досега проучвания е установено, че едновременното приложение на целекоксиб с ниски дози ацетилсалицилова киселина в сравнение със самостоятелното приложение на целекоксиб са повишили риска от стомашно-чревни улцерации или други усложнения от страна на СЧТ (вж. точка 5.1).

#### Фармакокинетични взаимодействия

##### *Ефекти на целекоксиб върху други лекарства*

#### CYP2D6 инхибиране

Целекоксиб е инхибитор на CYP2D6. При съпътстваща употреба на целекоксиб, плазмените концентрации на лекарства, които са субстрати на този ензим може да се повишат. Примери за лекарства, които са метаболизиран от CYP2D6 са антидепресанти (трициклични и SSRIs), невролептици, антиаритмици, и др. Възможно е да се наложи намаляване на дозата на индивидуално-титрираните лекарства, които са субстрати на CYP2D6 при започване на лечение с целекоксиб или да се повиши при спиране на лечението с целекоксиб.

Едновременното приложение на целекоксиб 200 mg два пъти дневно води до 2.6кратно и 1.5кратно повишаване в плазмените концентрации на декстрометорфан и респективно метопролол (CYP2D6 субстрати). Тези повишавания са в резултат на CYP2D6 инхибирането на метаболизма на CYP2D6 субстратите.

#### CYP2C19 инхибиране

*In vitro* проучванията са показали известен потенциал на целекоксиб да инхибира CYP2D19 катализиран метаболизъм. Клиничното значение на тази *in vitro* находка е неизвестно. Примери за лекарства, които се метаболизиран от CYP2D19 са диазепам, циталопрам и имипрамин.

#### Метотрексат

При пациенти с ревматоиден артрит, целекоксиб не е имал статистически значим ефект върху фармакокинетиката (плазмен или бъбречен клирънс) на метотрексат (в дози подходящи за ревматоиден артрит). Все пак при комбинацията на тези две лекарства трябва да се обмисли подходящо мониториране за свързани с метотрексат прояви на токсичност.

#### Литий

При здрави индивиди едновременното приложение на целекоксиб 200 mg два пъти дневно с 450 mg литий два пъти дневно е довело до средно повишение на  $C_{max}$  на литий със 16%, а AUC с 18%. Следователно пациенти на терапия с литий трябва да бъдат внимателно мониториран при започване или спиране на лечение с целекоксиб.

#### Орални контрацептиви

В проучване за взаимодействие, целекоксиб не е имал клинично релевантни ефекти върху фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (1 mg норетистерон/35 micrograms етинилестрадиол).

#### Глибенкламид/ толбутамид

Целекоксиб не повлиява до клинично релевантни нива фармакокинетиката на толбутамин (CYP2C9 субстрат) или глибенкламид

##### *Ефекти на други лекарства върху целекоксиб*



### CYP2C9 слаби метаболизатори

При хора, които са слаби метаболизатори на CYP2D9 и са показали повишена системна експозиция на целекоксиб, съпътстващото лечение с инхибитори на CYP2D9 като флуконазол може да доведе до допълнително повишение на експозицията на целекоксиб. Такива комбинации трябва да се избягват при известни слаби метаболизатори на CYP2D9 (вж. точки 4.2 и 5.2).

### CYP2C9 инхибитори и индусери

Тъй като целекоксиб се метаболизира предимно от CYP2D9, той трябва да се използва в половината от препоръчаната доза при пациенти, които получават флуконазол. Едновременната употреба на еднократна доза 200 mg целекоксиб и 200 mg веднъж дневно флуконазол, който е мощен инхибитор на CYP2D9 е довело до средно повишение на  $C_{max}$  на целекоксиб с 60%, а на AUC със 130%. Съпътстващата употреба на индуктори на CYP2D9, като рифампицин, карбамазепин и барбитурати може да намали плазмените концентрации на целекоксиб.

### Кетоконазол и антациди

Не е наблюдавано кетоконазол или антациди да повлияват фармакокинетиката на целекоксиб.

### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Проучванията при животни (плъхове и зайци) са показали репродуктивна токсичност, включително малформации (вж. точки 4.3 и 5.3). Инхибирането на простагландиновата синтеза може да се отрази неблагоприятно на бремеността. Данните от епидемиологични проучвания показват повишен риск от спонтанен аборт след употреба на инхибитори на простагландиновия синтез в началото на бремеността. Потенциалът за рискова бременност при хора е неизвестен, но не може да бъде изключен. Целекоксиб както и други лекарства, които инхибират простагландиновата синтеза, може да доведе до забавяне на вътреутеринното развитие и преждевременно затваряне на дуктус артериозус през последния триместър. Целекоксиб е противопоказан за употреба по време на бременост при жени, които може да забременеят (вж. точки 4.3). Ако жената забременее по време на лечение, приложението на целекоксиб трябва да бъде прекратено.

### Кърмене

Целекоксиб се екскретира в млякото на кърмещи плъхове в концентрации, сходни на тези в плазмата. Приложението на целекоксиб на ограничен брой кърмещи жени е показало много слабо преминаване на целекоксиб в кърмата. Жени, които приемат целекоксиб не трябва да кърмят.

### Фертилитет

Въз основа на механизма на действие, употребата на нестероидни противовъзпалителни лекарства, включително целекоксиб, може да забави или предотврати спукването на яйчниковите фоликули, което е свързано с обратимо безплодие при някои жени.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Пациентите, които получат замаяност, вертиго или сомнолентност, докато приемат целекоксиб, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини.





#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по системо-органни класове и са разпределени по честота в *Таблица 1*, като са отразени данните от следните източници:

- Нежелани реакции, докладвани при пациенти с остеоартрит и ревматоиден артрит с честота по-висока от 0,01% и по-тежки от тези, които са докладвани при лечение с плацебо по време на 12 плацебо- и/или активно контролирани клинични проучвания с продължителност до 12 седмици, с дневна доза на целекоксиб в интервала от 100 mg до 800 mg. В допълнителни проучвания, използващи неселективни НСПВС-компаратори, приблизително 7 400 пациенти с артрит са лекувани с целекоксиб в дневни дози до 800 mg, включително около 2 300 пациенти са лекувани 1 година или за по-дълъг период. Нежеланите реакции, които са наблюдавани в тези допълнителни проучвания са били същите като тези описани в *Таблица 1* за пациенти с остеоартрит и ревматоиден артрит.
- Нежелани реакции докладвани в честота по-висока от тази за плацебо при пациенти лекувани с целекоксиб 400 mg дневно, в дългосрочни проучвания за профилактика на полипи с продължителност до 3 години (проучванията Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) и Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP); вж. точка 5.1, Фармакодинамични свойства: сърдечносъдова безопасност – дългосрочни проучвания включващи пациенти със спорадични аденоматозни полипи).
- Нежелани реакции от постмаркетинговото наблюдение като спонтанни съобщения за период в който >70 милиона пациенти са били на лечение с целекоксиб (в различни дози, продължителност и показания). Въпреки че те са били идентифицирани като реакции от постмаркетингови съобщения, са проведени консултации върху данните от изпитванията за оценка на честотата. Честотите са базирани на кумулативен мета-анализ с обединяване на изпитвания, представляващо извадка на експозиция на 38 102 пациенти.

**Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции от клинични проучвания с целекоксиб и опит от постмаркетингово наблюдение (MedDRA препоръчана терминология)<sup>1,2</sup>**

Системо-органен клас	Честота на нежеланите лекарствени реакции				
	<b>Много често</b> (≥1/10)	<b>Чести</b> (≥ 1/100 до < 1/10)	<b>Нечести</b> (≥ 1/1000 до < 1/100)	<b>Редки</b> (≥ 1/10 000 до < 1/1000)	<b>Много редки</b> (<1/10 000)
Инфекции и инфестации		Синузит, инфекции на горните дихателни пътища, фарингит, инфекции на пикочните пътища			
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия	Левкопения, тромбоцитопения	Панцитопения
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност			Анафилактичен шок, анафилактични реакции
Нарушения на метаболизма и			Хиперкалиемия		



храненето					
Психични нарушения		Безсъние	Тревожност, депресия, умора	Състояние на обърканост, халюцинации <sup>4</sup>	
Нарушения на нервната система		Замаяност, хипертония, главоболие <sup>4</sup>	Мозъчен инфаркт <sup>1</sup> , парестезия, сомнолентност	Атаксия, промени във вкуса	Интракраниална хеморагия (включително фатална интракраниална хеморагия) <sup>4</sup> , асептичен менингит <sup>4</sup> , епилепсия (включително влошаване на епилепсия) <sup>4</sup> , агеузия <sup>4</sup> , аносмия <sup>4</sup>
Нарушения на окото			Замъглено виждане, конюнктивит <sup>4</sup>	Очна хеморагия <sup>4</sup>	Оклузия на ретинална артерия <sup>4</sup> , оклузия на ретинална вена <sup>4</sup>
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус, хипоакузис <sup>1</sup>		
Сърдечни нарушения		Миокарден инфаркт <sup>1</sup>	Сърдечна недостатъчност, палпитации, тахикардия	Аритмия <sup>4</sup>	
Съдови нарушения	Хипертония <sup>1</sup> (включително влошаване на хипертония)			Белодробна емболия <sup>4</sup> , зачервяване <sup>4</sup>	Васкулит <sup>4</sup>
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Ринит, кашлица, диспнея <sup>1</sup>	Бронхоспазъм <sup>4</sup>	Пневмонит <sup>4</sup>	
Стомашно-чревни нарушения		Гадене <sup>4</sup> , коремна болка, диария, диспепсия, флатуленция, повръщане <sup>1</sup> , дисфагия <sup>1</sup>	Констипация, гастрит, стоматит, гастроинтестинално възпаление (включително влошаване на гастроинтестинално възпаление), оригване	Стомашно-чревен кръвоизлив <sup>4</sup> , дуоденална язва, стомашна язва, езофагеална язва, язва на червата и язва на дебелото черво, чревна перфорация, езофагит, мелена, панкреатит,	



				КОЛИТ <sup>4</sup>	
Хепатобилиарни нарушения			Промени в чернодробната функция, повишение на чернодробните ензими (включително SGOT и SGPT)	Хепатит <sup>4</sup>	Чернодробна недостатъчност <sup>4</sup> (понякога фатално или изискващо чернодробна трансплантация), фулминантен хепатит (понякога с фатален изход), чернодробна некроза, с холестаза <sup>4</sup> , холестатичен хепатит <sup>4</sup> , жълтеница <sup>4</sup>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, пруритус (включително генерализиран пруритус)	Уртикария, ехимоза <sup>4</sup>	Ангиедем <sup>4</sup> , алоpecia, фоточувствителност	ексфолиативен дерматит <sup>4</sup> , еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson <sup>4</sup> , токсична епидермална некролиза <sup>4</sup> , лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) <sup>4</sup> , остра генерализирана екзематозна пустулоза (AGEP) <sup>4</sup> , булозен дерматит <sup>4</sup>
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия <sup>4</sup>	Мускулни спазми (крампи на крайниците)		Миозит <sup>4</sup>
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Повишение на креатинина, повишение на уреята	Остра бъбречна недостатъчност <sup>4</sup> , хипонатриемия <sup>4</sup>	Тубуло-интерстициален нефрит <sup>4</sup> , нефрозен синдром <sup>4</sup> , гломерулонефрит с минимални лезии <sup>4</sup>
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				Менструално нарушение <sup>4</sup>	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Грипоподобни симптоми, периферен оток/задържане на течности	Оток на лицето, болка в гърдите <sup>4</sup>		



Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Нараняване (случайни наранявания)			
<p><sup>1</sup> Нежелани лекарствени реакции, които са установени в проучвания за превенция на полипи, представляващи субекти на лечение с целекоксиб 400 mg дневно в 2 проучвания с продължителност до 3 години (APC и PreSAP). Описаните по-горе нежелани реакции от проучванията за превенция на полипи са само онези, установени от постмаркетинговия опит или са били наблюдавани по-често отколкото в проучвания с ревматоиден артрит.</p> <p><sup>2</sup> Освен това, в проучвания за превенция на полипи, при хора на лечение с целекоксиб 400 mg дневно, в 2 клинични проучвания с продължителност 3 години (APC и PreSAP) са настъпили и следните, <i>неизвестни досега</i> нежелани реакции: <i>Чести</i>: ангина пекторис, синдром на раздразнено дебело черво, нефролитиаза, повишение на креатинина в кръвта, доброкачествена простатна хиперплазия, повишение на теглото. <i>Нечести</i>: инфекция с хеликобактер, <i>herpes zoster</i>, еризипел, бронхопневмония, лабиринтит, гингивална инфекция, липома, мътнини в стъкловидното тяло, конюнктивална хеморагия, дълбока венозна тромбоза, дисфония, кръвоизлив от хемороиди, ускорена перисталтика, улцерации в устата, алергичен дерматит, ганглион, никтурия, вагинална хеморагия, напрежение в гърдите, фрактура на долен крайник, повишение на натрий в кръвта.</p> <p><sup>3</sup> Жените, които имат намерение да забременеят, се изключват от всички проучвания, поради което провеждане на консултации върху данните от изпитванията за оценка на честотата на тези случаи не е оправдано..</p> <p><sup>4</sup> Честотите са базирани на кумулативен мета-анализ с обединяване на изпитвания, представляващо извадка на експозиция на 38 102 пациенти.</p>					

В окончателните данни (обявени) от проучванията APC и PreSAP при пациенти на лечение с 400 mg целекоксиб дневно в продължение на до 3 години (обобщени данни от двете проучвания; вж. точка 5.1 за резултатите от отделните проучвания), процентът над плацебо за инфаркт на миокарда е бил 7,6 събития за 1 000 пациенти (нечести) и не е имало превишение на честотата за инсулт (типовете не са определени) спрямо плацебо.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### 4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с предозиране. Еднократни дози от до 1 200 mg и многократни дози от до 1 200 mg два пъти дневно са прилагани на здрави индивиди за девет дни без клинично значими нежелани ефекти. При събитие предполагащо предозиране, трябва да се предприемат подходящи поддържащи мерки като елиминиране на стомашното съдържимо, клинично наблюдение и при необходимост – прилагане на симптоматично лечение. Диализата вероятно няма да е ефективен метод за отстраняване на лекарството, поради високия процент на свързване с плазмените протеини.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Нестероидни противовъзпалителни и антиревматоидни средства  
НСПВС; коксиби.  
АТС код: M01AH01

#### Механизъм на действие

Целекоксиб е перорален, селективен инхибитор на циклооксигеназа-2 (COX-2) в рамките на клиничната доза (200-400 mg дневно). В този дозов интервал не е наблюдавано статистически значимо инхибиране на COX-1 (оценено като *ex vivo* инхибиране на образуването на тромбоксан B2 [TxV2]) при здрави доброволци.

#### Фармакодинамични ефекти

Циклооксигеназата е отговорна за образуването на простагландини. Идентифицирани са две изоформи, COX-1 и COX-2. COX-2 е изоформа на ензима, за която е установено че се индуцира от провъзпалителни стимули и е първично ангажирана в синтеза на простагландинни медиатори на болката, възпалението и повишената температура. COX-2 освен това участва в овулацията, имплантацията и затварянето на дуктус артериозус, регулацията на бъбречната функция и функциите на централната нервна система (индукция на фебрилитет, перцепция на болка и когнитивна функция). Освен това може да има роля в заздравяването на язви. Установено е наличието на COX-2 в тъканите около язви при хора, но значението на този факт за оздравяването на язвите все още не е установено.

Разликата в антитромбоцитната активност между някои COX-1 инхибитори от групата на НСПВС и COX-2 селективни инхибитори може да е от клинично значение при пациенти с риск от тромбоемболични усложнения. COX-2 селективните инхибитори намаляват образуването на системен (и поради това вероятно ендотелен) простагландин без да се засяга тромбоцитния тромбоксан.

Целекоксиб е диарил-субституиран пиразол, химически сходен на други неариламинови сулфонамиди (като тиазиди, фуросемид), но се различава от ариламиновите сулфонамиди (напр. сулфаметоксазол и други сулфонамидни антибиотици).

След високи дози целекоксиб е наблюдаван дозозависим ефект върху образуването на TxV2. Все пак при здрави индивиди, в малки проучвания с многократно приложение на 600 mg два пъти дневно (три пъти по-висока от препоръчаната доза), целекоксиб не е имал ефект върху тромбоцитната агрегация и времето на кървене при сравнение с плацебо.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са няколко клинични проучвания за потвърждаване на ефикасност и безопасност при остеоартрит, ревматоиден артрит и анкилозираш спондилит. Целекоксиб е оценен в лечението на възпаление и болка при ОА на коляното и тазобедрената става, при приблизително 4 200 пациенти в плацебо- и активно-контролирани проучвания с продължителност до 12 седмици. Освен това е оценен в лечение на болка и възпаление при РА при приблизително 2 100 пациенти в плацебо- и активно контролирани клинични проучвания с продължителност до 24 седмици. Целекоксиб в дневни дози от 200 mg-400 mg е облекчил болката с продължителност 24 часа след приложението. Целекоксиб е оценяван за симптоматично лечение на анкилозираш спондилит при 896 пациенти с плацебо и активно контролирани проучвания с продължителност до 12 седмици. Прилаган е в дози от 100 mg два пъти дневно, 200 mg веднъж дневно, 200 mg два пъти дневно и 400 mg веднъж дневно, като е доказано значително подобрение на болката, общата активност на заболяването и функционалност при анкилозираш спондилит.

При 4 500 пациенти без първоначално наличие на язви са проведени пет рандомизирани двойно слепи, контролирани проучвания, в които е била проведена горна ендоскопия (дози на целекоксиб от 50 mg-400 mg два пъти дневно). В дванадесетседмични ендоскопски проучвания целекоксиб (100-800 mg дневно) е бил асоцииран със значително по-нисък риск от стомашно-дванадесетперстна язва.



чревни язви в сравнение с напроксен (1 000 mg дневно) и ибупрофен (2 400 mg дневно). При сравнение с диклофенак (150 mg дневно) данните са били противоречиви. В две от 12-седмичните проучвания, процентът на пациентите с ендоскопски установена язва на стомашно-чревния тракт не се е различавал значително между плацебо и целекоксиб 200 mg два пъти дневно и 400 mg два пъти дневно.

В едно дългосрочно проспективно проучване за безопасност (6 до 15 месеца, CLASS проучване), 5 800 пациенти с ОА и 2 200 пациенти с РА са получавали целекоксиб 400 mg два пъти дневно (4-кратно и 2-кратно по-високи дози от препоръчаните), ибупрофен 800 mg три пъти дневно или диклофенак 75 mg два пъти дневно (и двете лекарства са в терапевтични дози). Двадесет и два процента от включените в проучването пациенти са вземали ниски дози ацетилсалицилова киселина ( $\leq 325$  mg/дневно), предимно за сърдечно-съдова профилактика. По отношение на първичната крайна точка усложнени язви (дефинирани като кървене от СЧТ, перфорация или обструкция) целекоксиб не се е различавал значително от ибупрофен или диклофенак поотделно. Освен това за комбинираната група на НСПВС не е имало статистически значимо различие за усложнени язви (относителен риск 0,77, 95% CI 0,41-1,46, определен за цялата продължителност на проучването). По отношение на комбинирана крайна точка усложнени и симптоматични язви, честотата е била значително по-ниска в групата пациенти на лечение с целекоксиб в сравнение с групата пациенти на лечение с НСПВС, относителен риск 0,66, 95%CI 0,45-0,97, но не и между групите на целекоксиб и диклофенак. Пациентите, които са били на лечение с целекоксиб и съпътстващ прием на ниски дози ацетилсалицилова киселина са получили 4 пъти повече усложнения на язви в сравнение с онези, които са получавали само целекоксиб. Честотата на клинично значимото понижение на хемоглобина ( $> 2$  g/dL) потвърдено с повторно изследване е била значително по-ниска при пациентите на лечение с целекоксиб в сравнение с групата пациенти на лечение с НСПВС, релативен риск 0,29, 95%CI 0,17 – 0,48. Значително по-ниската честота на това събитие с целекоксиб е била постоянна, независимо от употребата на ацетилсалицилова киселина.

В едно проспективно рандомизирано 24 седмично проучване за безопасност при пациенти на възраст  $\geq 60$  години или с анамнеза за гастро-дуоденални язви (изключени са пациенти използващи АСК), процентът на пациентите с понижение на хемоглобина ( $\geq 2$  g/dL) и/или хематокрита ( $\geq 10\%$ ) с доказана или предполагаема СЧ етиология е бил по-нисък при пациентите на лечение с целекоксиб 200 mg два пъти дневно (N = 2 238) спрямо пациентите на лечение с диклофенак SR 75 mg два пъти дневно плюс омепразол 20 mg веднъж дневно (N = 2 246) (0,2 % спрямо 1,1 % за СЧ произход,  $p = 0,004$ ; 0,4% спрямо 2,4% за предполагаем СЧ произход,  $p = 0,0001$ ). Степените на клинично манифестирани СЧ усложнения като перфорация, обструкция или кръвоизлив са били много ниски без разлика между терапевтичните групи (4-5 за група).

#### **Сърдечносъдова безопасност - дългосрочни проучвания, включващи пациенти със спорадични аденоматозни полипи**

Две проучвания, включващи пациенти със спорадични аденоматозни полипи са проведени с целекоксиб, т.е. проучване APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) и PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). В проучването APC е имало дозозависимо повишение в съставната крайна точка за сърдечносъдова смърт, инфаркт на миокарда или инсулт (обявена) с целекоксиб спрямо плацебо в продължение на 3 години лечение. Проучването PreSAP не е доказало статистически значимо повишен риск за същата съставна крайна точка.

В проучването APC, относителните рискове сравнени с плацебо за съставна крайна точка (обявена) сърдечносъдова смъртност, инфаркт на миокарда или инсулт са били 3,4 (95% CI 1,4 – 8,5) с целекоксиб 400 mg два пъти дневно и 2,8 (95% CI 1,1 7,2) с целекоксиб 200 mg два пъти дневно. Кумулативните стойности за тази съставна крайна точка за 3 години са били 3,0% (20/671 пациенти) и 2,5% (17/685 пациенти) съответно в сравнение с 0,9% (6:679) за плацебо. Повишението за двете групи пациенти на лечение с целекоксиб и плацебо е било предимно вследствие повишение честотата на миокардния инфаркт.



В проучването PreSAP, относителният риск сравнен с плацебо за същата съставна крайна точка (обявена) е бил 1,2 (95% CI 0,6 2,4) за целекоксиб 400 mg веднъж дневно сравнен с плацебо. Кумулативните стойности за тази съставна крайна точка за 3 години са били 2,3% (21/933 пациенти) и 1,9% (12/628) съответно. Честотата на миокардния инфаркт (обявена) е била 1,0% (9/993) с целекоксиб 400 mg веднъж дневно и 0,6% (4/628 човека) за плацебо.

Данните от трето дългосрочно проучване ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) не са показали значимо повишение на сърдечно-съдовия риск с целекоксиб 200 mg два пъти дневно в сравнение с плацебо. Относителният риск сравнен с плацебо за еднаква съставна крайна точка (СС смърт, ИМ, инсулт) е бил 1,14 (95% CI 0,61 2,12) с целекоксиб 200 mg два пъти дневно. Честотата на миокардния инфаркт е била 1,1% (8/717 пациенти) с целекоксиб 200 mg два пъти дневно и 1,2% (13/1 070 пациенти) с плацебо.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Целекоксиб се абсорбира добре, като достига пикови плазмени концентрации след приблизително 2-3 часа. Приложението с храна (с високо съдържание на мазнини) забавя абсорбцията на целекоксиб с около 1 час, водещо до  $T_{max}$  от около 4 часа и повишаване на бионаличността с около 20 %..

При здрави възрастни доброволци, общата системна експозиция (AUC) на целекоксиб е еквивалентна, когато целекоксиб се прилага като интактна капсула или когато съдържимото на капсулата се поръси върху ябълково пюре. Не е имало сигнификантни промени в  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  или  $T_{1/2}$  след приложение на капсулното съдържимо ябълково пюре.

### Разпределение

Свързването с плазмените протеини е около 97 % при терапевтични плазмени концентрации и лекарството не се свързва преференциално с еритроцитите.

### Метаболизъм

Метаболизмът на целекоксиб се медира предимно от цитохром P450 2C9. В човешката плазма са идентифицирани три метаболита, неактивни като COX-1 или COX-2 инхибитори, те са първичен алкохол, съответстващи на карбоксилна киселина и нейния глюкурониден конюгат.

При индивиди с генетичен полиморфизъм като хомозиготи за CYP2C9\*3 полиморфизъм, активността на цитохром P450 2C9 е намалена, което води до понижена ензимна активност.

В едно фармакокинетично проучване на целекоксиб 200 mg прилаган веднъж дневно на здрави доброволци, генотипирани като CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3 или CYP2C9\*3/\*3, средните стойности на  $C_{max}$  и  $AUC_{0-24}$  за целекоксиб на ден 7 са били приблизително 4-кратно и 7-кратно по-високи при индивиди с генотип CYP2C9\*3/\*3 в сравнение с другите генотипове. В три отделни едnodозови проучвания включващи общо 5 лица с генотип CYP2C9\*3/\*3  $AUC_{0-24}$ , след еднократна доза се е повишила приблизително 3-кратно в сравнение с нормалните метаболитатори. Изчислено е че честотата на хомозиготите с генотип \*3/\*3 е 0,3-1,0% при различните етнически групи.

При пациенти, за които е известно или се подозира въз основа на предишна анамнеза/опит с други субстрати на CYP2C9, че са CYP2C9 слаби метаболитатори, целекоксиб трябва да се прилага предпазливо (вж. точка 4.2).

Не са установени клинично значими различия във фармакокинетичните параметри между пациенти в старческа възраст от афроамериканска и бялата раса.



При жени в старческа възраст (> 65 години) плазмените концентрации са приблизително 100% повишени.

В сравнение с индивиди с нормална чернодробна функция, пациентите с леко чернодробно увреждане са имали повишение на  $C_{max}$  на целекоксиб от 53% и на AUC с 26%. Съответните стойности при умерено чернодробно увреждане са били 41% и 146% съответно.

Метаболитният капацитет при пациенти с леко до умерено увреждане корелира най-добре със стойностите на албумина. При пациенти с умерено чернодробно увреждане (серумен албумин 25-35 g/l), лечението трябва да започне с половината от препоръчаната доза. Пациенти с тежко чернодробно увреждане (серумен албумин < 25 g/l) не са били включвани в проучвания, поради което целекоксиб е противопоказан в тази група пациенти.

Опитът с целекоксиб при пациенти с бъбречно увреждане е малък. Фармакокинетиката на целекоксиб не е проучена при пациенти с бъбречно увреждане, но е малко вероятно да има подчертани промени при такива пациенти. Затова лечението на пациенти с бъбречно увреждане трябва да е предпазливо. Тежкото бъбречно увреждане е противопоказание за приложение на целекоксиб.

#### Елиминиране

Целекоксиб се елиминира предимно чрез метаболизиране. По-малко от 1 % от дозата се екскретира непроменена с урината. Вариабилността при отделните индивиди в експозицията на целекоксиб е около 10-кратна. Целекоксиб показва дозо- и времево независима фармакокинетика в терапевтичния диапазон на дозиране. Средният елиминационен полуживот е 8-12 часа. Равновесни плазмени концентрации се постигат в рамките на 5 дни след започване на лечението.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Конвенционалните проучвания за ембриофетална токсичност са показали дозозависима честота на диафрагмална херния при фетуси на плъхове и сърдечно-съдови малформации при фетуси на зайци, при системна експозиция на свободното лекарство приблизително 5x (плъхове) и 3x (зайци) по-високи от тези постигнати при максимално препоръчаната дневна доза за хора (400 mg). Диафрагмална херния е установена и в проучвания за пери- и постнатална токсичност при плъхове, които са били проведени с експозиция в периода на органогенезата. В последното проучване най-ниската системна експозиция, при която тази аномалия е установена при едно животно, изчисления относителен марж спрямо максимално препоръчаната дневна доза при хора е бил 3X.

Експозицията на целекоксиб в ранното ембрионално развитие при животни е довела до преимплантационни и постимплантационни загуби. Тези ефекти са очаквани вследствие на инхибиране на простагландиновата синтеза.

Целекоксиб се екскретира в млякото на плъхове. В едно пери- постнатално проучване при плъхове е наблюдавана токсичност сред новородените.

Неклиничните данни не са показали особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност или карциногенен потенциал, извън тези вече описани в други точки на КХП. В едно двегодишно проучване за токсичност при мъжки плъхове във високи дози е била наблюдавана повишена честота на неадrenalна тромбоза.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**





#### *Съдържание на капсулата*

Калциев хидрогенфосфат дихидрат  
Натриев лаурилсулфат  
Кросповидон (тип В)  
Повидон (К30)  
Повидон (К90)  
Магнезиев стеарат

#### *Обвивка на капсулата*

Желатин  
Пречистена вода  
Титанов диоксид (Е171)

#### *Масило*

Шеллак  
Пропиленгликол  
Железен оксид, жълт (Е172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

#### *Контейнер за таблетки:*

Срок на годност след първо отваряне: 6 месеца.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

#### *ALU/ALU блистери*

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

#### *PVC/PVDC/ALU-блистери*

Да се съхранява под 30 С.

#### *Контейнер за таблетки:*

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от алуминий/алуминий (ALU/ALU) или поливинилхлорид (PVC)/полинилиден хлорид (PVDC)/алуминий (ALU).

Опаковка за таблетки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова капачка на винт (PP).

Опаковки от 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90 и 100 твърди капсули в блистер.

Опаковка от 30 x 1 и 50 x 1 твърди капсули в перфорирани еднодозови блистери.

Опаковка от 100 твърди капсули в контейнер за таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
ул. Н. В. Гогол 15, ет. 1  
София 1124  
България

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

П-31775  
Регистрационен №: 20120417

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 23 август 2012  
Дата на подновяване: 07 декември 2015

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

